

51

Int. Cl.:

C 07 d, 51/04

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.: 12 p, 10/01

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2 225 218

Aktenzeichen: P 22 25 218.2-44

Anmeldetag: 24. Mai 1972

Offenlegungstag: 20. Dezember 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von
2-Alkyl-4-alkoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder:

Morishita Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka (Japan)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Liedl, G., Dipl.-Phys., Pat.-Anw., 8000 München

72

Als Erfinder benannt:

Satoda, Isao, Uji; Takaya, Masahiro, Shiga; Takahashi, Torizo, Kyoto;
Maki, Yoshifumi, Gifu (Japan)

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 2 225 218

ORIGINAL INSPECTED

eingegangen am 30.4.73

A 5614

2225218

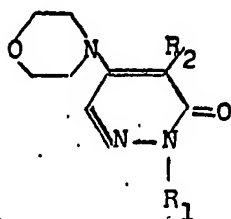
MORISHITA PHARMACEUTICAL CO., LT.

No. 29, 4-Chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka-shi, JAPAN

Verfahren zur Herstellung von

2-Alkyl-4-alkoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindung 2-Alkyl-4-alkoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon [I]. Der Zweck ist die Herstellung eines in Wasser löslichen Heilmittels für Katarrh, das eine ausgezeichnete schmerzstillende Wirkung ohne toxische Wirkung hat. Die neue Verbindung hat die nachfolgende allgemeine Formel

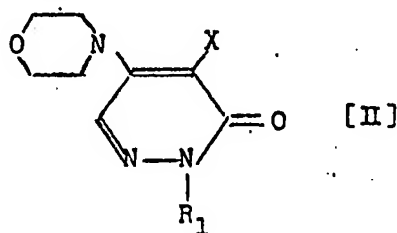


[I]

wobei R_1 eine Alkylgruppe und R_2 eine Alkoxygruppe bedeuten.

2225218

Die Verbindung 2-Alkyl-4-alkoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon [I] kann in hohen Ausbeuten aus einem Zwischenprodukt hergestellt werden, das seinerseits eine neue Verbindung ist, nämlich aus 2-Alkyl-4-halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon [II]. Die allgemeine Formel dieser Verbindung ist nachfolgend wiedergegeben

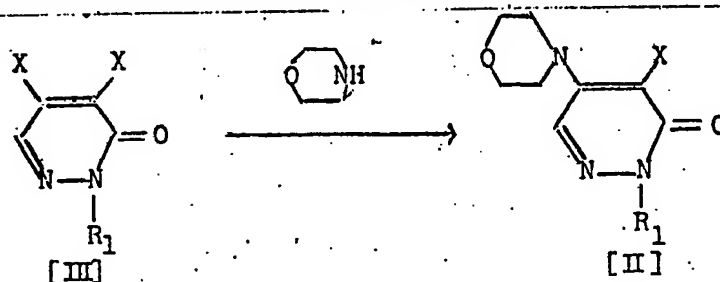


wobei R_1 eine Alkylgruppe und X ein Halogenatom bedeuten. Das angewandte Verfahren besteht darin, daß die Verbindung [II] bei Rückflußtemperatur eines Alkohols 2 - 8 Stunden mit einem Alkoholat umgesetzt wird, das der Alkoxygruppe der gewünschten Substanz [I] entspricht.

Als Alkylgruppen von [I] seien erwähnt die Methyl-, Äthyl-, Propoyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Amylgruppe und dgl. Als Alkoxygruppen seien die Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, Pentoxygruppe und dergl. erwähnt. 2-Methyl-4-äthoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon hat sehr geringe toxische Eigenschaften (LD_{50} höher als 1000 mg/kg, in die Bauchhöhle von Mäusen gegeben) und eine hohe schmerzstillende Wirkung, die dreimal größer ist als die von Aminopyrin. Die Wirkung wurde nach der verbesserten Haffner-Methode gemessen, die sich als sehr nützlich bei medizinisch wirksamen Chemikalien erwiesen hat. Das Zwischenprodukt 2-Alkyl-4-halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon [II] kann nach zwei verschiedenen Verfahren hergestellt werden.

2225218

1) Das erste Verfahren zur Herstellung des Zwischenprodukts [I] läßt sich anhand der nachfolgenden Formeln zeigen:

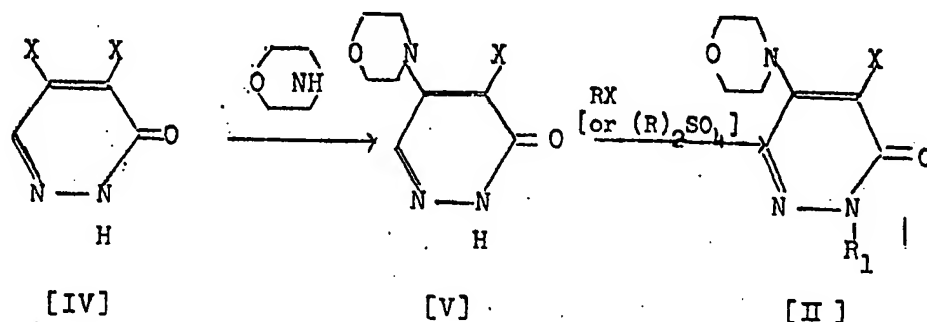


wobei R_1 eine Alkylgruppe und X ein Halogenatom bedeuten.

Das 2-Alkyl-4,5-dihalog-3(2H)-pyridazinon [III] wird mit Morpholin unter Erhitzen in Anwesenheit oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels eine bis 10 Stunden zur Umsetzung gebracht, wobei 2-Alkyl-4-halog-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon [II] erhalten wird. Als Lösungsmittel kommen Wasser, Methanol, Äthanol, Propanol, Methylcellosolve, Äthylcellosolve, Propylenglykol und dergl. infrage. Die Dauer der Umsetzung und die Bedingungen der Reaktion hängen von der Wahl des Lösungsmittels und des Siedepunkts desselben ab. Die Reaktion wird vorzugsweise bei Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt. Wird Äthanol als Lösungsmittel verwendet und die Reaktion 5 Stunden bei 90° C durchgeführt, so wird [II] in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten. Obige Reaktion kann bei etwa 140° C in Abwesenheit eines Lösungsmittels innerhalb einer so kurzen Reaktionsdauer von 1 bis 3 Stunden durchgeführt werden.

Die auf diese Weise hergestellte Verbindung [II] ist eine neue Verbindung. Sie hat ähnliche schmerzstillende Wirkung wie Aminopyrin, wobei zur Bestimmung der Wirksamkeit wieder die verbesserte Haffner-Methode angewandt wurde.

2) Das zweite Verfahren zur Herstellung der Verbindung [I] kann mit nachfolgenden Formeln widergegeben werden.



Das Ausgangsmaterial für dieses Verfahren ist also 4,5-Dihalo-3(2H)-pyridazinon [IV]. Dieses wiederum kann dadurch hergestellt werden, daß Hydrazinhydrat und die Mucohalogen-säure durch Erhitzen zur Umsetzung gebracht werden. Im Gegensatz zu den Ausgangsmaterialien des Verfahrens 1) sind diese Verbindungen billig. Beim Verfahren 1) wird als Ausgangsmaterial 2-Alkyl-4,5-dihalo-3(2H)-pyridazinon [II] eingesetzt, das dadurch hergestellt wird, daß die Mucohalogen-säure und ein Alkylhydrazin durch Erhitzen zur Umsetzung gebracht werden, wobei es selbst bei geringen Ausbeuten nur schwierig herzustellen ist. Die Verbindung [V] wird bei diesem Verfahren mit Morpholin quantitativ zu 4-Halo-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon [V] umgesetzt. Unter Erhitzen wird dann die Verbindung [V] in Anwesenheit von Methylalkoholat mit dem entsprechenden Alkylhalogenid umgesetzt oder unter Erhitzen in Anwesenheit von wässrigem Alkali mit Dialkylsulfat zur Reaktion gebracht, wobei in hoher Ausbeute und mit niedrigen Kosten 2-Alkyl-4-halo-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon [II] erhalten wird.

Im einzelnen sei festgestellt, daß 4,5-Dihalo-3(2H)-pyridazinon [IV] zuerst in quantitativer Ausbeute durch eine

Umsetzung unter Erhitzen auf 90°C bis 140°C während der Dauer von zwei bis drei Stunden aus Mucohalogenensäure mit Hydrazinhydrat in wässrigem Alkohol oder in einer wässrigen Mineralsäure hergestellt wird. Dann wird diese Verbindung [V] unter Erhitzen auf 90°C - 180°C im Verlauf von 6 - 15 Stunden in Alkohol oder in ^{Wasser} wässrigem Alkohol oder auch ohne Anwesenheit eines Lösungsmittels mit Morpholin umgesetzt. Durch diese Reaktion wird in quantitativer Ausbeute eine neue Verbindung, nämlich 4-Halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon [V] erhalten.

Anschließend wird die Verbindung [V] mit einem Alkylhalogenid umgesetzt, das der Alkylgruppe des 2-Alkyl-4-halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon [II] entspricht. Die Reaktion wird in Anwesenheit von Methylalkoholat unter Erhitzen auf 80°C bis 100°C im Verlauf von 3 - 8 Stunden durchgeführt. Dabei wird 2-Alkyl-4-halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon [II] in einer Ausbeute von 70 bis 90% erhalten.

Als Alkylhalogenid können für das obige Verfahren Methyljodid, Methylbromid, Methylchlorid, Äthyljodid, Äthylbromid, Propylbromid, Isopropylchlorid, n-Butylbromid, Isobutylbromid, Isobutylchlorid, s-Butylchlorid, n-Amylbromid, Isoamylbromid und dergl. eingesetzt werden.

Die oben erwähnte Verbindung [II] oder das 2-Alkyl-4-halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon können ebenfalls nach einem der-

artigen Verfahren hergestellt werden, in dem ein Mol 4-Halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon[V] zu wässrigem Alkali gegeben wird, das aus 10 Mol Wasser und 1,5 - 3 Mol Alkali besteht, Die resultierende Lösung wird unter Rühren auf 130°C bis 150°C Badtemperatur erhitzt, wobei dann 1,5 bis 3 Mol Dialkylsulfat zugetropft werden. Die Reaktion wird bei obiger Temperatur im Verlauf von 3 - 7 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Umsetzung kann die Lösung mit Chloroform extrahiert werden, wobei man 2-Alkyl-4-halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon [II] in einer Ausbeute von 60 - 85 % erhält.

Als Alkali können bei dem erwähnten Verfahren Natriumhydroxid, und Kaliumhydroxid und als Dialkylsulfat, Dimethylsulfat oder Diäthylsulfat und dergl. eingesetzt werden.

Die Figuren 1 und 2 zeigen das IR-Absorptionspektrum von 2-Methyl-4-äthoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon und 2-Äthyl-4-äthoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon. Sie wurden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt. Die IR-Aufnahmen wurden unter Verwendung von flüssigem Paraffin hergestellt.

Beispiel 1

6 gr. 2-Methyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon wurden in 60 ml Äthanol, das 901 mg metallisches Natrium enthielt, gegeben. Das resultierende Gemisch wurde auf einem Wasserbad

3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurde ein Rückstand erhalten, der in Wasser gelöst wurde. Diese Lösung wurde dann mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Chloroform abdestilliert. Der anfallende Rückstand wurde aus Isopropyläther umkristallisiert, wobei 50 g 2-Methyl-4-äthoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon als farblose Kristalle erhalten wurden, die einen Schmelzpunkt von 90°C bis 91°C hatten.

Die Probe auf Halogen nach Beilstein verlief negativ.

Analytisch wurde eine Summenformel von $C_{11} H_{17} O_3 N_3$ erhalten, was den theoretischen Werten von

C : 55,21, H : 7,16, N : 17,57

entspricht.

Die gefundenen Werte waren

C : 55,05, H : 7,22, N : 17,53.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte eine Bande bei 1625 cm^{-1} (C=O-Gruppe) (Fig. 1)

Die neue Verbindung 2-Methyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon, die als Ausgangsmaterial eingesetzt wurde, kann

2225218

nach folgendem Verfahren hergestellt werden:

10 g 2-Methyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon wurden zu 100 ml Äthanol, die 15 g Morpholin enthielten, gegeben. Dieses Gemisch wurde dann 5 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluß gehalten. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Dabei wurde ein Rückstand erhalten, der zu Wasser gegeben wurde. Die wässrige Lösung wurde dann mit Chloroform extrahiert. Anschließend wurde die Chloroformschicht mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Chloroform wurde abdestilliert und der resultierende Rückstand aus einem Äthanol-Isopropyläther-Gemisch umkristallisiert. Dabei wurden 10 g 2-Methyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon in Form farbloser nadelförmiger Kristalle erhalten, die einen Schmelzpunkt von 134 - 135°C hatten.

Die Probe auf Halogen nach Beilstein verlief positiv.

Analytisch wurde die Summenformel $C_9 H_{12} N_3 O_2 Cl$ ermittelt, was den theoretischen Werten

C : 47,06, H : 5,27, N : 18,30

entspricht, die gemessenen Werte waren

C : 46,85, H : 5,27, N : 18,24.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte Banden bei 1648 cm^{-1} (Auslauf)
(sh)

2225218

und bei 1632 cm^{-1} (C = O-Gruppe).

Beispiel 2

1 g 2-Äthyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon wurde in 12 ml Methylalkohol gegeben, der 123 mg Natriummetall enthielt. Die Mischung wurde dann 3 Stunden in einem Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert und Wasser zugegeben. Dann wurde mit Chloroform extrahiert. Anschließend wurde die Chloroformschicht mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Sodann wurde das Chloroform abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde unter vermindertem Druck bei $143 - 145^{\circ}\text{C}/0,04\text{ mm Hg}$ destilliert. Es wurde eine schwach gelbe, ölige Verbindung, 2-Äthyl-4-methoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon erhalten.

Die Beilstein-Probe verlief bei dieser Verbindung negativ.

Die Eisen(III)-perchloridreaktion war ebenfalls negativ.

Analytisch wurde eine Summenformel von $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3$ ermittelt, was theoretischen Werten von

C : 55,21, H : 7,16, N : 17,56

entspricht. Die gemessenen Werte waren

C : 54,95, H : 7,28, N : 17,44.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte eine Bande bei 1616 cm^{-1} (C = O-Gruppe).

2225218

Die neue Verbindung 2-Äthyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon, die als Ausgangsmaterial eingesetzt wurde, kann nach folgendem Verfahren hergestellt werden:

10 g 2-Äthyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon wurden in 50 ml Morpholin gegeben. Dieses Gemisch wurde eine Stunde auf dem ^{Öl}Wasserbad bei 145°C am Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wurde der überschüssige Teil des Morpholins unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem erhaltenen Rückstand wurde Wasser gegeben. Danach wurde mit Chloroform extrahiert. Anschließend wurde ^{die Chloroformschicht} der Rückstand mit Wasser gewaschen. Dann wurde getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Isopropyläther umkristallisiert, wobei 8 g farblose Kristalle von 2-Äthyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon erhalten wurden, deren Schmelzpunkt 79-81°C betrug.

Die Beilsteinprobe verlief positiv, während die Reaktion mit Eisen(III)-perchlorid negativ verlief.

Analytisch wurde eine Summenformel von $C_{10} H_{14} O_2 N_3 Cl$ bestimmt, was den theoretischen Werten von

C : 49,29, H : 5,79, N : 17,24

entspricht. Die gemessenen Werte waren

C : 48,96, H : 5,48, N : 17,17.

2225218

Im IR-Absorptionsspektrum wurde eine Bande bei 1637 cm^{-1} gemessen (C = O-Gruppe).

Beispiel 3

1,5 g 2-n-Propyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon wurden in 18 ml Äthylalkohol, der 200 mg Natriummetall enthielt, gegeben. Das Gemisch wurde dann in ein Wasserbad gebracht und 12 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck unter Bildung eines Rückstandes abdestilliert. Dieser wurde durch Zugabe von etwa 15 ml Wasser gelöst und danach mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Chloroform abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde unter vermindertem Druck destilliert, wobei 1 g eines farblosen, transparenten Öls erhalten wurde, dessen Siedepunkt (0,46 mm Hg) $157-160^{\circ}\text{C}$ betrug. Es handelte sich um 2-n-Propyl-4-äthoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon.

Die Halogenprobe nach Beilstein verlief negativ.

Analytisch wurde eine Summenformel von $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_3$ ermittelt, was den theoretischen Werten, ausgedrückt in %, von

C : 58,41, H : 7,92, N : 15,72

2225218

entspricht. Die gemessenen Werte waren

C : 58,28, H : 8,22, N : 15,82.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte bei 1630 cm^{-1} eine Bande (C = O-Gruppe).

Die als Ausgangsmaterial eingesetzte neue Verbindung 2-n-Propyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon wurde nach folgendem Verfahren hergestellt.

10 g 2-n-Propyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon wurden in 100 ml Äthanol, die 15 g Morpholin enthielten, gegeben. Das Gemisch wurde bei einer Außentemperatur von 95°C 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde in Wasser gelöst und die Lösung danach mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde Chloroform unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Isopropyläther umkristallisiert, wobei 9,5 g farblose Kristalle, die einen Schmelzpunkt von $84-85^{\circ}\text{C}$ hatten, erhalten wurden. Es handelte sich dabei um die neue Verbindung 2-n-Propyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon.

Die Beilsteinprobe auf Halogen war bei dieser neuen Verbindung positiv.

2225218

Analytisch wurde eine Summenformel von $C_{11} H_{16} O_2 N_3 Cl$ ermittelt, was den theoretischen Werten, ausgedrückt in %, von

C : 51,26, H : 6,21, N : 16,31

entspricht. Die gemessenen Werte waren

C : 51,11, H : 6,15, N : 16,61.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte bei 1642 cm^{-1} eine Bande (C = O-Gruppe).

Beispiel 4

1,2 g 2-Isopropyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon wurden in 12 ml Äthylalkohol, der 161 mg Natriummetall enthielt, gegeben. Dieses Gemisch wurde dann 12 Stunden bei einer Außentemperatur von $95 - 100^\circ\text{C}$ am Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde wie in Beispiel 3 behandelt. Es wurde 1 g eines farblosen, transparenten Öls, dessen Siedepunkt $147 - 149^\circ\text{C}$ (0,08 mm Hg) betrug, erhalten. Es handelte sich dabei um 2-Isopropyl-4-äthoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon.

Analytisch wurde eine Summenformel von $C_{13} H_{21} O_3 N_3$ ermittelt, was den theoretischen Werten, ausgedrückt in %, von

2225218

C : 58,41, H : 7,92, N : 15,72

entspricht. Die gemessenen Werte waren:

C : 57,92, H : 8,04, N : 15,80.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte bei 1630 cm^{-1} eine Bande (C = O-Gruppe).

Die für das obige Verfahren als Ausgangsmaterial eingesetzte neue Verbindung 2-Isopropyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon kann auf folgende Weise hergestellt werden. 2-Isopropyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon und Morpholin werden unter den gleichen Bedingungen wie in Beispiel 3 in Alkohol umgesetzt. Man erhält dabei ein farbloses, transparentes Öl, das einen Siedepunkt von $169 - 171^{\circ}\text{C}$ (0,3 mm Hg) hat. Es handelt sich dabei um 2-Isopropyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon, das in einer Ausbeute von 80% erhalten wird.

Analytisch wurde eine Summenformel von $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$ ermittelt, was den theoretischen Werten, ausgedrückt in %, von

C : 51,26, H : 6,21, N : 16,31

entspricht. Die gemessenen Werte waren

C : 51,01, H : 6,45, N : 16,27.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte bei 1660 cm^{-1} eine Bande (C = O-Gruppe).

Beispiel 5

2 g 2-n-Butyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon wurden in 20 ml Äthylalkohol, der 245 mg Natriummetall enthielt, gegeben. Das Gemisch wurde sodann in ein Wasserbad gebracht und 12 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der anfallende Rückstand wurde wie in Beispiel 3 beschrieben aufgearbeitet. Dabei wurden 1,62 g eines farblosen, transparenten Öls erhalten, das einen Siedepunkt von 164 - 165°C hatte. Es handelt sich dabei um 2-n-Butyl-4-äthoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon.

Analytisch wurde eine Summenformel von $C_{14}H_{23}O_3N_3$ ermittelt, was den theoretischen Werten, ausgedrückt in %, von

C : 59,70, H : 8,24, N : 14,94

entspricht. Die gemessenen Werte waren

C : 59,60, H : 8,25, N : 14,71.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte bei 1640cm^{-1} eine Bande (C = O-Gruppe).

Die als Ausgangsmaterial eingesetzte neue Verbindung 2-n-Butyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon wurde nach folgendem Verfahren hergestellt:

2225218

10 g 2-n-Butyl-4,5-dichlor-3(2H)-pyridazinon wurden in 50 ml Morpholin gegeben. Das Gemisch wurde sodann eine Stunde bei einer Badtemperatur von 145°C am Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wurde das überschüssige Morpholin unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in 50 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde sodann mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand kann unter vermindertem Druck destilliert werden, wobei 8,5 g eines farblosen, transparenten Öls erhalten werden, das einen Siedepunkt von 188 - 190°C/0,18 hat. Es handelt sich dabei um das gesuchte 2-n-Butyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon.

Analytisch wurde eine Summenformel von $C_{12} H_{18} O_2 N_3 Cl$ ermittelt, was den theoretischen Werten, ausgedrückt in %, von

C : 53,03, H : 6,67, N : 15,46

entspricht. Die gemessenen Werte waren

C : 52,81, H : 6,85, N : 15,73.

Das IR-Absorptionsspektrum hatte bei 1660 cm^{-1} ^(Auslauf)
~~(SK)~~ und bei 1640 cm^{-1} (C = O-Gruppe) eine Bande.

Beispiel 6

1,2 g 2-Methyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon wurden in 15 ml Methylalkohol, der 156 mg Natriummetall enthielt, gegeben. Das Gemisch wurde dann 3 Stunden auf dem Wasserbad

am Rückfluß gekocht.

Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und danach mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet, um sie zu vertreiben. Der Rückstand wird aus Isopropyläther umkristallisiert, wobei 1 g farblose, nadelförmige Kristalle erhalten werden, die einen Schmelzpunkt von 70 - 72°C haben. Es handelt sich dabei um die gewünschte Verbindung 2-Methyl-4-methoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon.

Die Beilsteinprobe dieser Verbindung verlief negativ. Die Reaktion mit Eisen (III)-Perchlorid war ebenfalls negativ.

Analytisch wurde eine Summenformel von $C_{10} H_{15} O_3 N_3$ ermittelt, was den theoretischen Werten, ausgedrückt in %, von

C : 53,32, H : 6,71, N : 18,66

entspricht. Die gemessenen Werte waren

C : 53,07, H : 6,64, N : 18,52.

Das IR-Absorptionsspektrum hatte bei 1650 cm^{-1} eine Bande (C = O-Gruppe).

Die als Ausgangsmaterial für das obige Verfahren eingesetzte Verbindung 2-Methyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon

wurde auf folgende Weise hergestellt.

3 g 4-Chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon wurden zur Auflösung in eine Lösung gegeben, die aus 25 ml Methylalkohol und 384 mg Natriummetall bestand. In die obige Lösung wurden im kalten Zustand 3 g Methyljodid zugesetzt. Das Gemisch wurde sodann 3 Stunden im Wasserbad am Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt. Nach dem Abkühlen wurden zu dem erhaltenen Rückstand 30 ml Wasser gegeben. Danach wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen, und mit Natriumsulfat getrocknet, und zur Trockene verdampft. Nachdem Chloroform sorgfältig entfernt wurde, wurden 2,2 g rohe Kristalle erhalten, die einen Schmelzpunkt von 127-132°C hatten. Es handelte sich dabei um 2-Methyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon. Die Verbindung wurde aus einem Gemisch aus Methylalkohol und Isopropyläther umkristallisiert, wobei farblose, nadelförmige Kristalle erhalten wurden, deren Schmelzpunkt 134 - 135°C betrug.

Analytisch wurde eine Summenformel von $C_9H_{12}O_2N_3Cl$ ermittelt, was den theoretischen Werten, ausgedrückt in %, von

C : 47,06, H : 5,27, N : 18,30

entspricht. Die gemessenen Werte waren

C : 46,85, H : 5,27, N : 18,23.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte bei 1630 cm^{-1} eine Bande (C = O-Gruppe).

Weiterhin wurde eine neue Verbindung, 4-Chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon, die als Ausgangsmaterial für die Herstellung von 2-Methyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon diente, auf folgende Weise hergestellt:

24 g Mucochlorsäure wurden in 80 ml Äthylalkohol zur Auflösung gegeben. Hierzu wurden 8,9 g einer 80 %igen wässrigen Lösung von Hydrazinhydrat gegeben. Weiterhin wurden 10 ml einer wässrigen Lösung einer 10%igen Salzsäurelösung hinzugesetzt. Die Lösung wurde sodann auf dem Wasserbad 3 Stunden bei 95°C Badtemperatur am Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Produkt abgekühlt, wobei 22 g farblose Kristalle erhalten wurden, die einen Schmelzpunkt von 204° - 205°C hatten. Es handelte sich dabei um 4,5-Dichlor-3(2H)-pyridazinon.

Dann wurden 6 g 4,5-Dichlor-3(2H)-pyridazinon und 11 g Morpholin in 60 ml Äthylalkohol gegeben. Die Mischung wurde dann 7 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen scheiden sich aus obiger Lösung Kristalle ab. Sie wurden durch Abfiltrieren gesammelt. Werden diese Kristalle mit einem geringen Wasservolumen gewaschen, so

2225218

erhält man 8,2 g farblose Kristalle, die einen Schmelzpunkt von 231° - 232°C haben. Es handelt sich dabei um 4-Chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon.

Analytisch wurde eine Summenformel von $\text{C}_8 \text{H}_{10} \text{O}_2 \text{N}_3 \text{Cl}$ bestimmt, was den theoretischen Werten, ausgedrückt in %, von

C : 44,54, H : 4,64, N : 19,48

entspricht. Die gemessenen Werte waren

C : 44,29, H : 4,73, N : 19,31.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte bei 1650 cm^{-1} eine Bande (C = O-Gruppe).

Beispiel 7

1 g 2-Methyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon, das nach einem ähnlichen Verfahren wie in Beispiel 6 beschrieben hergestellt worden war, wurde in 15 ml n-Propylalkohol gegeben, der 130 mg Natriummetall enthielt. Die Lösung wurde 5 Stunden in einem Bad von 120°C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der auf diese Weise erhaltene Rückstand wurde in Wasser gelöst und dann mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde sodann mit Wasser gewaschen und danach getrocknet. Es wurde ein öliger Rückstand erhalten. ~~Wurde Dieser~~
ölige Rückstand ^{wurde} unter vermindertem Druck destilliert, so wobei

0,85g einer leicht gelb gefärbten, ölige Verbindung erhalten wurden, die einen Siedepunkt von 183°C / 3,0 mm Hg hatte. Es handelte sich um 2-Methyl-4-n-propoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon.

Die Beilsteinprobe verlief negativ. Ebenfalls negativ war die Reaktion mit Eisen (III)-Perchlorid.

Analytisch wurde eine Summenformel von $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_2$ ermittelt, was den theoretischen Werten, ausgedrückt in %, von

C : 56,9 , H : 7,56 , N : 16,59

entspricht. Die gemessenen Werte waren

C : 56,68 , H : 7,48 , N : 16,37.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte bei 1645 cm^{-1} (Auslauf): (sh) und bei 1630 cm^{-1} Banden (C = O-Gruppe).

Beispiel 8

1 g 2-Methyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon wurde in 15 ml n-Butylalkohol, der 160 mg Natriummetall enthielt, gegeben. Die Lösung wurde dann 4 Stunden bei einer Badtemperatur von 145° - 150°C am Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt, wobei ein Rückstand erhalten wurde. Der mit Wasser versetzte Rückstand wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde sodann mit Wasser gewaschen und dann der Rückstand

2225218

getrocknet. Er wurde unter vermindertem Druck bei 189° - 190°C destilliert. Der Druck betrug 3,2 mm Hg. Es wurden 0,9 g eines schwach gelben öligen Produkts erhalten. Es handelte sich dabei um 2-Methyl-4-n-butoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon.

Die Beilsteinprobe verlief bei dieser Verbindung negativ.

Analytisch wurde eine Summenformel von $C_{13} H_{21} O_3 N_3$ erhalten, was den theoretischen Werten, ausgedrückt in %, von

C : 58,41 , H : 7,92 , N : 15,72

entspricht. Die gemessenen Werte waren

C : 57,91 , H : 8,29 , N : 15,46.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte bei 1643 cm^{-1} eine Bande (C = O-Gruppe).

Das Ausgangsmaterial für das obige Verfahren, 2-Methyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon, kann nach folgendem Verfahren hergestellt werden.

21 g 4-Chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon, das nach dem Verfahren von Beispiel 6 hergestellt worden war, wird in eine wässrige alkalische Lösung gegeben, die aus 10 g Natriumhydroxid aufgelöst in 180 ml Wasser besteht. Das Gemisch wird

bei einer Badtemperatur von 140°C erhitzt. Danach werden im Verlauf von 30 Minuten, während die Lösung gerührt wird, 31 g Dimethylsulfat tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung des Zutropfens wird die Lösung 6 Stunden bei der gleichen Temperatur unter fortgesetztem Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Chloroform extrahiert. Danach wird mit Natriumsulfat getrocknet. Schließlich wird ^{bis zur} ~~aus dem Ge-~~ Trockene ~~misch das~~ Chloroform abdestilliert. Der Rückstand kann aus einem Gemisch aus Äthylalkohol und Isopropyläther umkristallisiert werden, wobei 14,5 g farblose, nadelförmige Kristalle erhalten werden, die einen Schmelzpunkt von 134° - 135°C haben. Es handelt sich dabei um 2-Methyl-4-chlor-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon.

Analytisch wurde eine Summenformel von $C_9 H_{12} O_2 N_3 Cl$ ermittelt, was den theoretischen Werten, ausgedrückt in %, von

C : 47,06., H : 5,27 , N : 18,30

entspricht. Die gemessenen Werte waren

C : 46,81 , H : 5,43 , N : 18,27.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte bei 1630 cm^{-1} eine Bande (C = O-Gruppe).

Beispiel 9

1,8 g 2-Äthyl-4-chlor-3-morpholino-3(2H)-pyridazinon, das nach dem Verfahren von Beispiel 8 hergestellt worden war, werden zu 20 ml Äthanol, das 221 mg Natriummetall enthält, gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel vertrieben, wobei ein Rückstand erhalten wird. Dieser Rückstand wird in Wasser gelöst und danach mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel vertrieben.

Der Rückstand kann aus Isopropyläther umkristallisiert werden. Es werden 1,35 g farblose Kristallnadeln, die einen Schmelzpunkt von 61° - 64°C haben, erhalten. Es handelt sich dabei um 2-Äthyl-4-äthoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon.

Die Beilsteinprobe verlief bei dieser Verbindung negativ.

Analytisch wurde eine Summenformel von $\text{C}_{12} \text{H}_{19} \text{O}_3 \text{N}_3$ ermittelt, was den theoretischen Werten, ausgedrückt in %, von

C : 56,90 , H : 7,56 , N : 16,59

entspricht. Die gemessenen Werte waren

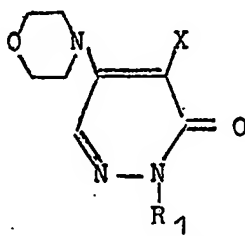
C : 56,71 , H : 7,42, N : 16,49.

Das IR-Absorptionsspektrum zeigte bei 1640 cm^{-1} eine Bande (C = O-Gruppe)(Fig.2)

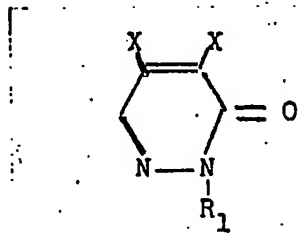
2225218

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Alkyl-4-halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon der allgemeinen Formel

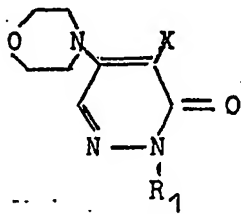


worin R_1 eine Alkylgruppe und X ein Halogenatom bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß Morpholin mit 2-Alkyl-4,5-dihalogen-3(2H)-pyridazinon der allgemeinen Formel



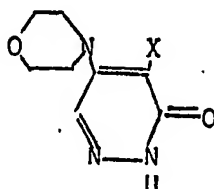
wobei R_1 eine Alkylgruppe und X ein Halogenatom bedeuten, entweder in Anwesenheit oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels umgesetzt wird.

2. Verfahren zur Herstellung von 2-Alkyl-4-halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon der allgemeinen Formel

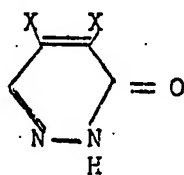


2225218

wobei R_1 eine Alkylgruppe und X ein Halogenatom bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß ein Alkylhalogenid unter Erhitzen in Anwesenheit von Methylalkoholat mit 4-Halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon der allgemeinen Formel

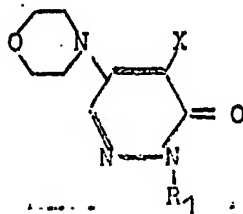


wobei X ein Halogenatom bedeutet, umgesetzt wird und welches dadurch erhalten worden ist, daß Morpholin entweder in Anwesenheit oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels mit 4,5-Dihalogen-3(2H)-pyridazinon der allgemeinen Formel,



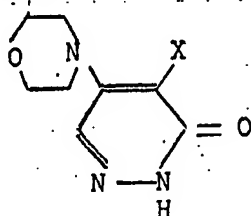
wobei X ein Halogenatom bedeutet, zur Umsetzung gebracht wird.

3. Verfahren zur Herstellung von 2-Alkyl-4-halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon der allgemeinen Formel

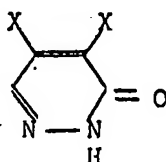


2225218

wobei R_1 eine Alkylgruppe und X ein Halogenatom bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß Dialkylsulfat unter Erhitzen in Anwesenheit einer alkalischen wässrigen Lösung mit 4-Halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon der allgemeinen Formel

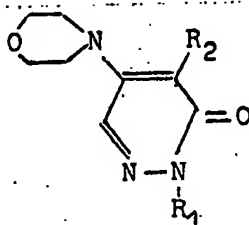


wobei X ein Halogenatom bedeutet, umgesetzt wird und das dadurch hergestellt worden ist, daß Morpholin entweder in Anwesenheit oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels mit 4,5-Dihalogen-3(2H)-pyridazinon der allgemeinen Formel

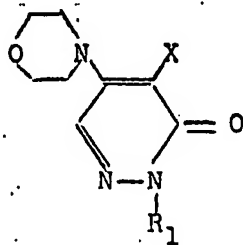


wobei X ein Halogenatom bedeutet, zur Umsetzung gebracht wird.

4. Verfahren zur Herstellung von 2-Alkyl-4-alkoxy-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon der allgemeinen Formel



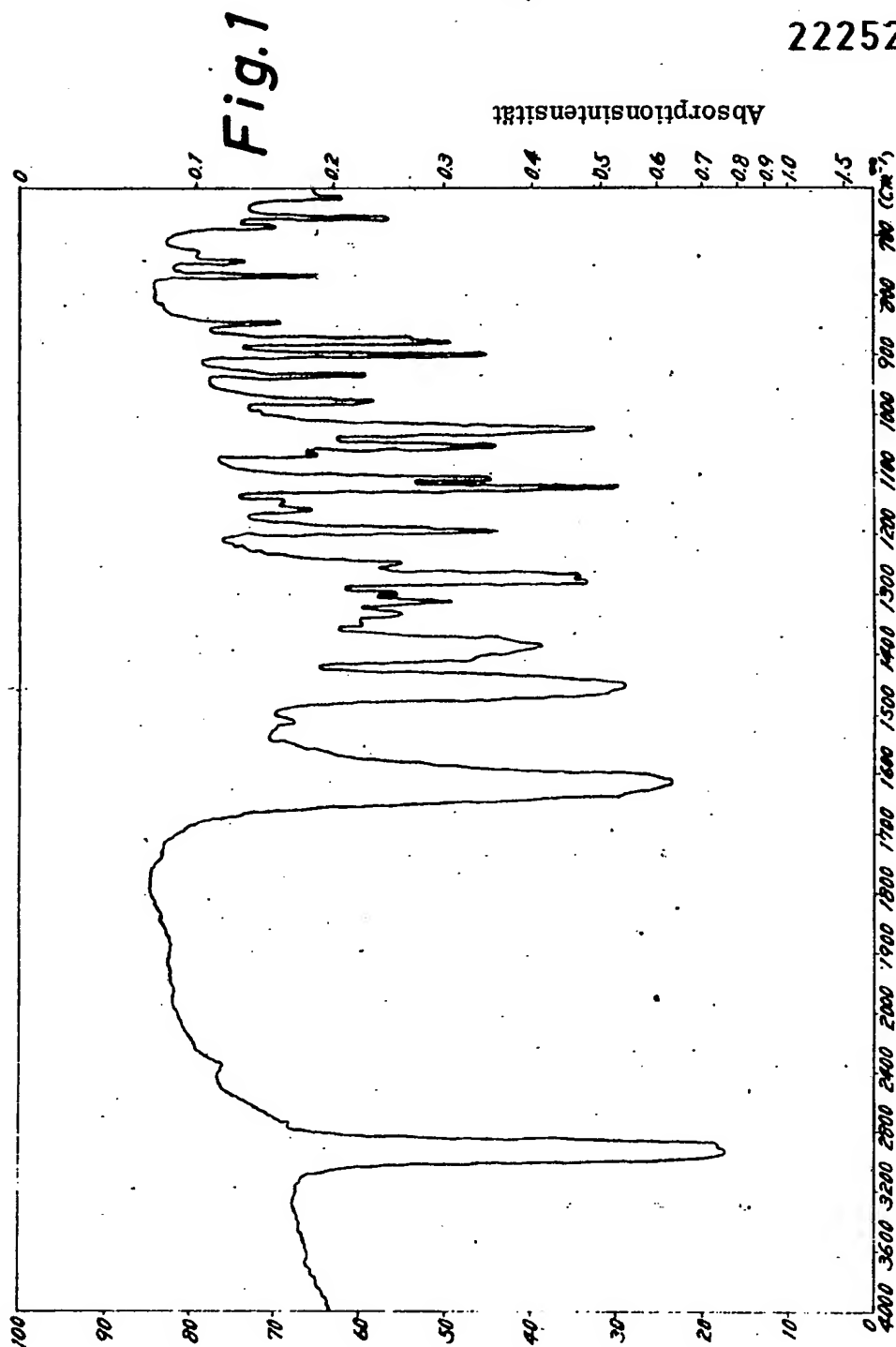
wobei R_1 eine Alkylgruppe und R_2 eine Alkoxygruppe bedeuten,
dadurch gekennzeichnet, daß ein Alkoholat unter Erhitzen
mit 2-Alkyl-4-halogen-5-morpholino-3(2H)-pyridazinon der
allgemeinen Formel



wobei R_1 eine Alkylgruppe und X ein Halogenatom bedeuten,
zur Umsetzung gebracht wird.

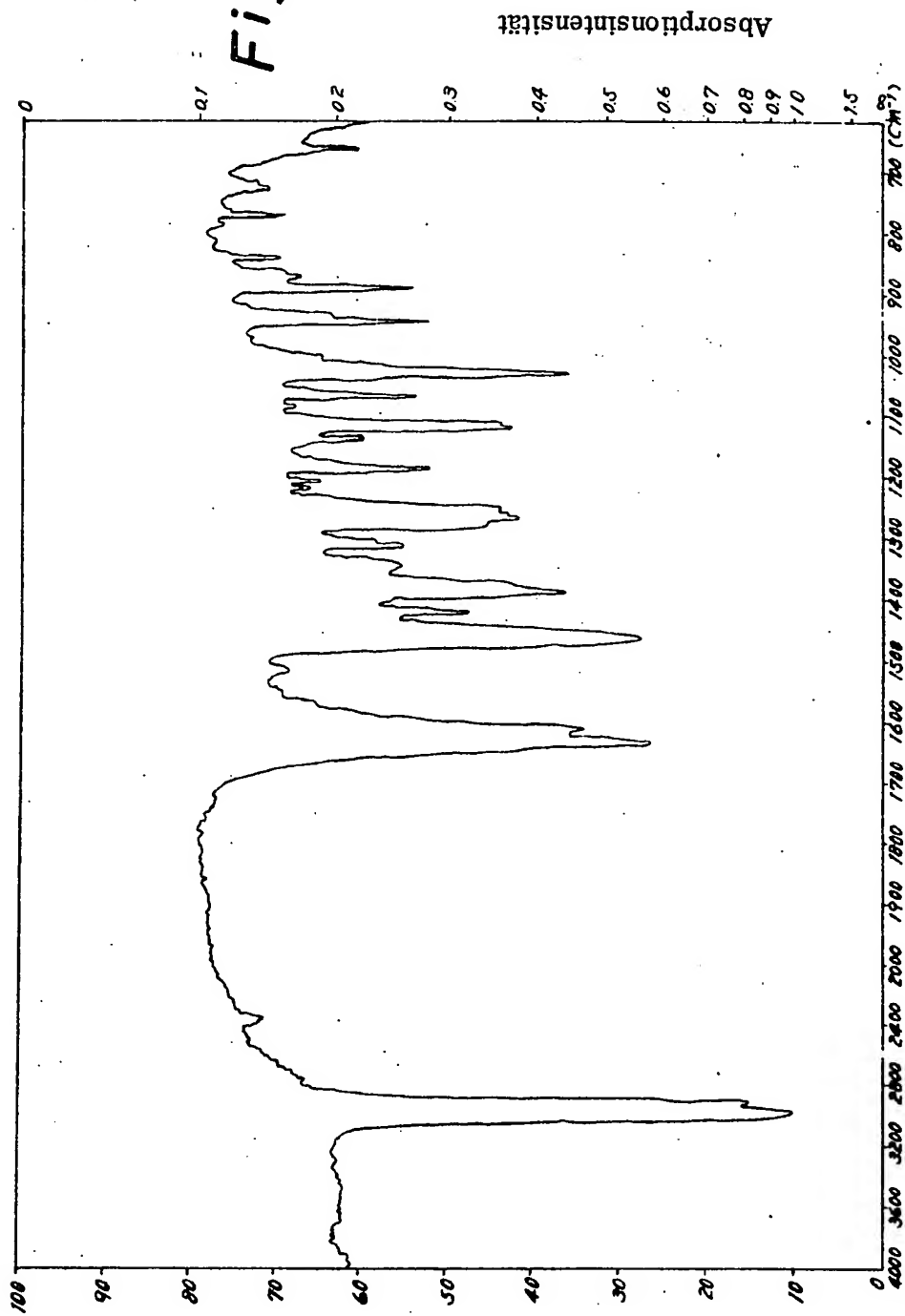
31

2225218



309851/1115

Fig. 2



309851/1115